

Mikroskopische Befunde über die Blutstillung bei Serotoninausschaltung

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

S. Witte, K. Th. Schricker und E. Schmid

Wenn man ein großes muskuläres Blutgefäß durchtrennt, so kann man unter dem Mikroskop während der Blutstillung eine Reihe von Gefäßreaktionen beobachten. Sofort nach der Verletzung zeigt sich eine Kontraktion des Gefäßstumpfes, die sich im Verlauf der Hämostase meist verstärkt und über eine größere Gefäßstrecke ausdehnt. Etwa zu gleicher Zeit entwickelt sich an benachbarten, unverletzt gebliebenen großen muskulären Gefäßen eine umschriebene Vasokonstriktion. Sie ist auf die Nähe der Verletzungsstelle beschränkt und weist auf die Wirkung eines vasokonstriktorisches Agens hin, das am Ort der Hämostase entsteht und sich in die Umgebung ausbreitet. Kleine muskuläre Gefäße, Arteriolen und Venolen, zeigen nach direkter Verletzung nur eine kurzdauernde, sofort einsetzende Vasokonstriktion, die im Verlauf der Hämostase verschwindet und oft einer Vasodilatation Platz macht. Nicht lädierte kleine muskuläre Gefäße in der Nachbarschaft von blutenden großen Gefäßen lassen eine begleitende lokale Konstriktionszone vermissen. An angeschnittenen blutenden Kapillaren kommt eine Vasokonstriktion nicht vor.

Diese experimentellen, mehrfach bestätigten Befunde (Übersichten bei 1, 26, 35) ergeben demnach ein unterschiedliches Verhalten der verschiedenen Blutgefäßarten nach Durchschneidung und während der Hämostase. Das trifft im besonderen auf die vasokonstriktorisches Phänomene zu. Als humoraler Faktor mit vasokonstriktorisches Wirkung, der in Beziehung zum Blutgerinnungssystem steht, ist das Serotonin (5-HT), in den letzten Jahren in den Vordergrund des experimentellen Interesses gerückt (Übersichten 5, 10, 21, 22, 32, 37, 38, 39). Inzwischen hat die Pharmakologie Substanzen entwickelt, welche die Serotoninwirkung hemmen oder ausschalten. Hierzu gehören Reserpin, das aus den Plättchen Serotonin freisetzt (Serotoninentspeicherung, 9, 17, 32), sowie Serotoninantagonisten, die eine pharmakologische Blockade des Serotonins bewirken (4, 7, 11, 29, 34). Es ergab sich somit die Möglichkeit, die Bedeutung des Serotonins für die Vasokonstriktion im Verlauf der Hämostase experimentell zu überprüfen.

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, die hämostatischen Gefäßreaktionen nach Verminderung des Serotoningehaltes der Thrombozyten durch Reserpin sowie unter Serotoninblockade nach Injektion von Serotoninantagonisten mikroskopisch zu untersuchen.

Methodik

Die Gefäßdurchtrennungen wurden am Dünndarmmesenterium der weißen Ratte (120—150 g) vorgenommen. Wir lagerten dazu auf einem Mikroskopisch eine Dünndarmschlinge vor, bespülten sie mit Ringer-Gelatinelösung (40) von 37,5° C und beobachteten im durchfallenden Licht mit Trockenobjektiven bei 62- bis 80facher Mikroskopvergrößerung. Die Gefäßverletzungen wurden mit einer kleinen spitzen Schere unter mikroskopischer Sicht durchgeführt. Unser Vorgehen ist im einzelnen früher dargestellt worden (36).

Zur Serotoninentspeicherung erhielten 4 Tiere im akuten Versuch 1 mg/kg Reserpin subkutan, 14 Tiere im chronischen Versuch täglich 0,5—2,5 mg/kg Reserpin subkutan in einer Gesamtdosis von 3,5—4,0 mg/kg (in 8—10 Tagen), bzw. 10,5—13,5 mg/kg (in 11—14 Tagen). Nach dem Versuch wurden die Tiere durch Herzpunktion entblutet und das Serotonin im Azetonextrakt des Vollblutes am Östrogen-sensibilisierten, atropinisierten Rattenuterus nach Hardisty und Stacey (15) bestimmt [eigenes Vorgehen bei (30, 31)].

Folgende Serotoninantagonisten wurden jeweils 30—60 min vor Versuchsbeginn subkutan injiziert:

1. d-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25)¹ 8,0—15,0 mg/kg (5 Tiere),
2. 2-Brom-d-lysergsäure-diäthylamid (BOL 148)¹ 10—20 mg/kg (8 Tiere),
3. Deseril®, N-Methyl-Methergin (UML 491)¹ 5,0—10,0 mg/kg (9 Tiere).

Die Reaktionsfähigkeit der Mesenterialgefäße auf Serotonin prüften wir während der Versuche durch Auftropfen einer Lösung von 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat¹ (0,1—0,5 µg/ml) auf ein nicht verletztes Mesenterialgebiet. Dabei fand sich bei den mit Reserpin vorbehandelten Tieren immer eine deutliche Konstriktion der großen muskulären Blutgefäße. Unter der Wirkung von LSD 25 verhielten sich die Gefäße refraktär gegenüber lokal aufgebrachtem Serotonin. Nach Zufuhr von BOL 148 zeigte sich einmal eine schwache vasokonstriktorische Reaktion auf Serotonin lokal, während in allen anderen Tieren die Serotoninblockade deutlich nachweisbar war. Nach Injektion von Deseril (10 mg/kg) kam es ebenfalls zu einer deutlichen Serotoninblockade, die jedoch nach der niedrigeren Dosis von 5,0 mg/kg nicht konstant nachweisbar war.

Ergebnisse

Die hämostatischen Gefäßreaktionen nach Serotoninentspeicherung durch Reserpin

Im akuten Versuch (8—10 Stunden nach einer großen Einzeldosis von Reserpin) war der 5-HT-Gehalt im Rattenblut auf etwa 10% der Normalwerte (von 0,4—0,6 µg/ml) vermindert. Die Tiere machten zum Teil einen kranken Eindruck

¹ Für die freundliche Überlassung von Serotonin sind wir „Roche“, Basel, für die Antagonisten der Sandoz AG, Basel, zu großem Dank verpflichtet.

und hatten Durchfall. Nach Durchschneidung der großen Mesenterialgefäße entwickelte sich regelmäßig eine sofort einsetzende Konstriktion an der Verletzungsstelle. Meist entstand auch ein normaler hämostatischer Plättchenpfropf, der das blutende Gefäß zunehmend abdichtete und in normaler Zeit (< 5 min) zum Blutungsstillstand führte. Bei 3 Beobachtungen fehlte ein Plättchenpfropf, und die Blutungszeit war auf über 10 min verlängert. Als auffallend ist das Verhalten der unverletzten Gefäße in der Nähe der Blutungsstelle zu werten, an denen die bei Kontrolltieren regelmäßig auftretende umschriebene Konstriktionszone fast immer vermißt wurde (Tab. 1). Unterschiede in den Hämostasevorgängen nach Läsion von Arterien oder Venen bestanden nicht.

Tab. 1: Die mikroskopischen Reaktionen bei der Blutstillung nach Verletzung großer Gefäße nach Serotoninentspeicherung durch Reserpin

	Anzahl der Beobachtungen	Blutungszeit		Blutungs- rezidive	Blutstillung mit			Vasokonstriktion				
		<5 min	>5 min		Hämatom	Plättchen- pfropf		der verletzten Gefäße		der unverletzten Nachbargefäße		
						vorhanden	fehlt	vorhanden	fehlt	vorhanden	fehlt	
Akuter Versuch:												
Arterie	5	3	2	2	—	3	2	3	2	1	4	
Vene	4	3	1	—	—	3	1	4	—	1	3	
Chron. Versuch:												
Arterie	10	8	2	—	6	5	1	6	—	6	2	
Vene	12	8	4	1	2	7	4	8	1	9	1	

Im *chronischen Versuch* machten alle Tiere einen kranken Eindruck, bekamen ein struppiges Fell, magerten ab und hatten Durchfall. 4 Tiere kamen hierbei ad exitum. Bei der Laparotomie waren die Darmschlingen zum Teil hyperämisch, der Darm zeigte eine Hyperperistaltik. Der Serotoningehalt des Blutes war auf Werte unter 10% der Norm vermindert, zum Teil im biologischen Test nicht mehr meßbar [vgl. (8)]. Die nach Gefäßverletzung zu beobachtenden vasokonstriktorisches Phänomene an der Verletzungsstelle und an den unverletzten Nachbargefäßen waren in dieser Versuchsgruppe regelmäßig nachweisbar (Abb. 1a—c). Man kann daraus schließen, daß der Serotoninmangel der Plättchen in diesen Fällen sicher ohne Einfluß auf die hämostatische Vasokonstriktion geblieben ist. Nach Durchschneidung einer Vene beobachteten wir öfter eine verlängerte Blutung bei einem mangelhaft ausgebildeten Plättchenpfropf. Lokal aufgetragenes Serotonin war auf diese verlängerte Blutungszeit ohne Effekt.



Abb. 1: Blutstillung unter chronischer Reserpingabe. Verletzung des oberen Venenastes. Rattenmesenterium, Elektronenblitz, 20mal. a) Sofort nach Blutstillung (3 min) mit Plättchenpfropf (Pfeil) und geringer lokaler Vasokonstriktion. b) 2 min später. Zunahme der lokalen Vasokonstriktion. Verengung des begleitenden unverletzten Arterienastes. c) 2 min später. Weitere Konstriktion der verletzten Vene und der begleitenden Arterie. Deutlicher spindelförmiger Spasmus der beiden unteren Gefäßäste in der Nähe der Hämostasestelle

Die hämostatischen Gefäßreaktionen nach Serotoninblockade

a) *LSD 25*. Die Blockade der vasokonstriktorischen 5-HT-Wirkung durch Injektion von *LSD 25* erwies sich in allen Fällen als sicher. Trotzdem sahen wir nach Arterien- und Venendurchtrennung stets eine normale Kontraktion des

lädierten Gefäßes (Abb. 2a—c). Ein Plättchenpfropf entwickelte sich regelmäßig. Jedoch blieb er in einem Teil der Versuche hämostatisch insuffizient, so daß die



Abb. 2: Blutstillung unter Serotoninblockade durch LSD 25 (30 min nach 15,0 mg/kg s.c.). Verletzung des unteren Arterienastes. Rattenmesenterium, Elektronenblitz, 20mal.
a) Vor der Verletzung. b) 30 sec nach Durchschneidung, Blutung aus der kontrahierten Verletzungsstelle. Begleitende unverletzte Vene zeigte angedeutete lokale Einengung.
c) Blutungsstillstand nach 75 sec mit Hämatom und starker Kontraktion der verletzten Arterie sowie deutlicher spindelförmigem Spasmus der Nachbarvene

Blutungszeit verlängert war (Abb. 3a—d). Die spindelige Kontraktion der unlädierten Nachbargesäße fehlte ebenfalls zum Teil, jedoch unabhängig von der Ausbildung oder der Qualität des hämostatischen Plättchenpfropfes (Tab. 2).

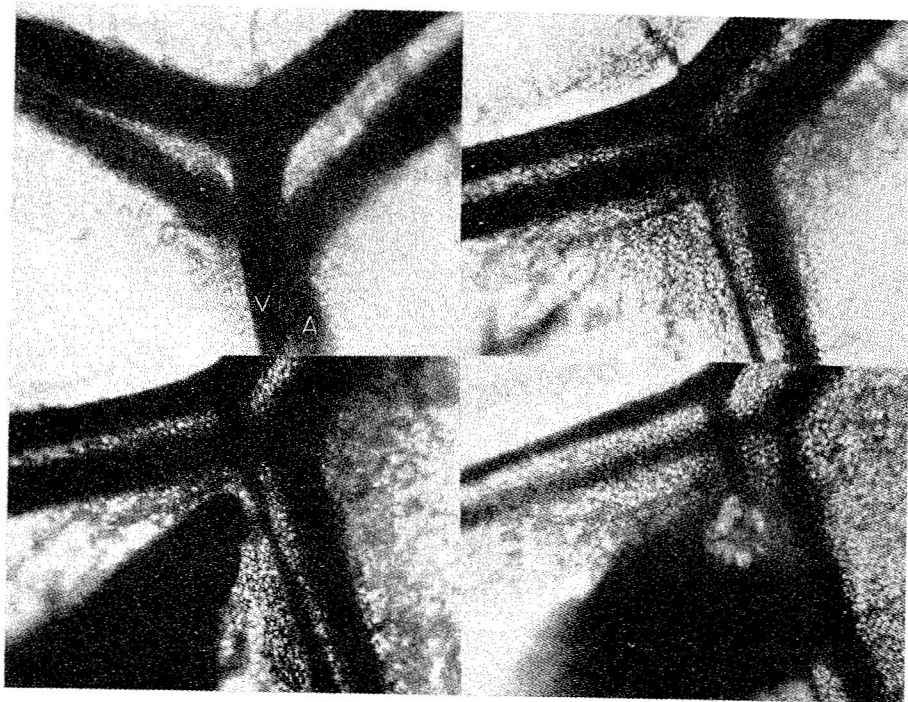


Abb. 3: Blutstillung unter Serotoninblockade durch LSD 25, (gleiches Tier wie Abb. 2). Durchtrennung des nach unten ziehenden Venenastes. Rattenmesenterium, Elektronenblitz, 20mal. a) Vor der Verletzung. b) Blutung aus der Vene nach 5 min mit kleinem undichtem Plättchenpfropf bei verengtem Gefäß. c) Blutungsstillstand nach 6 min. Betroffene Vene stark verengt, Nachbargesäße unverändert. d) Blutungsrezidiv nach 14 min aus dem großen undichten Plättchenpfropf

b) *BOL 148*. Auch unter dem Brom-substituierten LSD-Derivat fanden wir nach Venenverletzung in etwa der Hälfte der Fälle eine insuffiziente Blutstillung mit mangelhaftem Plättchenpfropf. Auftreten oder Fehlen der Kontraktion des lädierten Venenstumpfes waren unabhängig von der Entwicklung des Plättchenthrombus. Eine kollaterale Vasokonstriktion der großen Nachbargesäße ließ sich regelmäßig beobachten (Tab. 2).

c) *Deseril (UML 491)*. Das in vitro und in vivo als besonders starker Serotoninblocker gefundene Methyl-Methergin unterschied sich hinsichtlich der

Veränderungen an den hämostatischen Gefäßreaktionen nicht sicher von den beiden anderen geprüften Serotoninantagonisten. Auch hier erwies sich der Plättchenpfropf zum Teil als insuffizient, so daß relativ oft Rezidivblutungen nach vorübergehendem Blutungsstillstand auftraten. Die vasokonstriktorischen Erscheinungen waren ohne sichere Beziehung zu den Plättchenreaktionen. In etwa der Hälfte der Beobachtungen zeigten sich normale Gefäßkontraktionen (Tab. 2).

Tab. 2: Die hämostatischen Reaktionen an großen Gefäßen unter der Wirkung verschiedener Serotoninantagonisten

Präparat	Anzahl der Beobachtungen	Blutungszeit			Blutstillung mit			Kontraktion			
				Blutungs- rezidive	Pfropf		Hämatom	lokal		Nachbargefäße	
		<5 min	>5 min		vorhanden	fehlt		vorhanden	fehlt	vorhanden	fehlt
LSD 25:											
Arterie	3	3	—	—	2	—	2	3	—	2	—
Vene	8	4	4	1	7	—	3	7	1	5	3
BOL 148:											
Arterie	8	7	1	2	5	1	5	4	3	6	1
Vene	13	7	6	—	5	4	5	8	4	8	3
UML 491:											
Arterie	9	9	—	2	4	—	8	3	2	4	3
Vene	10	5	5	3	7	2	2	5	2	3	3

Tab. 3: Zusammenfassung der Beobachtungen über die mikroskopischen Kriterien der Blutstillung großer Blutgefäße unter Serotoninausschaltung im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren

	Anzahl der Beobachtungen	Blutungszeit			Blutstillung mit			Kontraktion			
				Blutungs- rezidive	Pfropf		Hämatom	lokal		Nachbargefäße	
		<5 min	>5 min		vorhanden	fehlt		vorhanden	fehlt	vorhanden	fehlt
Normal	38	32	6	1	17	5	18	28	2	24	6
Reserpin	31	22	9	3	17	8	8	21	1	17	10
Serotoninblocker	51	35	16	8	30	7	25	30	12	26	13

Unsere Befunde nach Reduktion oder Blockade des Plättchenserotonins sind in Tab. 3 verglichen mit den hämostatischen Reaktionen bei Normaltieren (36). Daraus ergibt sich, daß im Mittel die Bildung eines verschließenden Plättchen-thrombus an den Gefäßwundlippen durch Ausschaltung des Serotonins nicht

verändert wird. Die Blutungszeit, die auch bei gesunden Tieren in einem kleinen Teil der Fälle ohne erkennbare Ursachen auf über 5 min verlängert ist, wurde unter Reserpin bzw. unter der Anwendung der Serotoninantagonisten gegenüber der Norm öfter verlängert gefunden. Die Konstriktion des verletzten Blutgefäßes, die bei Normaltieren und auch nach Reserpingaben fast nie vermißt wurde, fehlte unter der Wirkung der Serotoninblocker häufiger. Die an den großen muskulären Blutgefäßen in der Nachbarschaft der Verletzungsstelle oft deutliche umschriebene, spindelförmige Kontraktionszone trat auch nach Serotoninausschaltung in der Mehrzahl der Beobachtungen auf; jedoch war der Anteil der Fälle mit einer fehlenden kollateralen Vasokonstriktion höher als bei den Kontrolltieren.

Diskussion

Im Mittelpunkt der Blutstillung nach Verletzung großer oder kleiner muskulärer Blutgefäße steht der Plättchenpfropf, der an den Wundlippen seinen Ursprung nimmt, durch Anlagerung weiterer, mit dem Blutstrom herangeführter Plättchen wächst und sich extravasal ausbreitet, bis er endlich das blutende Gefäßlumen verschließt (1, 2, 18, 26—28, 35, 37, 38). Die Ausbildung großer perivascularer Hämatome als zweite Form der Hämostase an großen muskulären Gefäßen beobachtet man besonders an Arterien (2, 36).

Daneben finden sich während der Blutung und Blutstillung auch Gefäßreaktionen verschiedener Art. Die sofort nach der Traumatisierung einsetzende Kaliberabnahme an der blutenden Stelle bezieht man auf die Verminderung der elastischen Gefäßspannung durch das ausströmende Blut und auf eine Kontraktion der glatten Muskelzellen der Gefäßmedia durch den Reiz der Verletzung. Diese Erklärung trifft offenbar besonders für diejenigen Fälle zu, bei denen die sofort nach der Verletzung einsetzende Vasokonstriktion im weiteren Verlauf der Blutung wieder abnimmt, um mit dem Blutungsstillstand völlig zu verschwinden, wie es bei kleinen muskulären Gefäßen, Arteriolen, Venolen mit einem Durchmesser von 20—80 μ regelmäßig zu beobachten ist (19). Bei großen muskulären Blutgefäßen (Durchmesser 150—350 μ) weicht dagegen die primäre Verengung des Gefäßstumpfes nicht, sondern nimmt meist im Verlauf der Blutstillung zu und erstreckt sich über einen größeren Gefäßabschnitt (36). Dieses Verhalten spricht dafür, daß im Verlauf der Blutung und Blutstillung vasokonstriktorisch wirksame Faktoren entstehen. Eine wesentliche Stütze erfährt diese Annahme durch die Vasokonstriktion der Nachbargesäße, die als meist umschriebene spindelförmige Einengung in der topographisch engsten Nachbarschaft der Verletzungsstelle an den unverletzt gebliebenen großen muskulären Gefäßen, nicht dagegen an kleinen arteriellen oder venösen Gefäßen vorkommt (36, 38). Bei

einer insuffizienten Hämostase (unter Antikoagulantien) fehlen die beschriebenen Gefäßkontraktionen [(38) sowie eigene Beobachtungen]. Aus diesem Grunde läßt sich die kollaterale Vasokonstriktion nach Verlauf und Topographie nur durch Diffusion eines vasokonstriktorisches Stoffes von der Blutungsstelle aus erklären.

Es lag nahe, hierbei in erster Linie an das 5-Hydroxytryptamin der Thrombozyten zu denken. 5-HT wirkt erregend auf glatte Muskelzellen, besonders in der Media größerer Gefäße (Arterien und Venen), dagegen offenbar nicht auf kleine Gefäße [Arteriolen und Kapillaren (24)], die unter der Einwirkung von Serotonin sogar dilatieren können (13, 14, 23, 25); es wird aus den Thrombozyten unter den Bedingungen, die auch zur viskösen Plättchenmorphose führen, d. h. im Verlauf der Thrombinbildung, freigesetzt [Übersicht bei (39)].

Unsere Befunde nach Injektion verschiedener Serotoninantagonisten bzw. von Reserpin machen jedoch die Rolle des Serotonins, zumindest als alleinwirksamen Vasokonstriktor bei der Hämostase, unwahrscheinlich. Wir konnten nachweisen, daß die geprüften 3 Serotoninantagonisten auch in vivo die vasokonstriktorisches Serotoninwirkung hemmen (7). Selbst die lokale Applikation sehr hoher Serotoninmengen, die unter physiologischen Bedingungen aus einem hämostatischen Plättchenpfropf nicht in die Umgebung freigesetzt werden können, führte 30 bis 60 min nach Injektion der Serotoninantagonisten nicht zur Vasokonstriktion. Trotzdem sahen wir in der Mehrzahl der Beobachtungen die bei Normaltieren beschriebenen hämostatischen Gefäßreaktionen. Allerdings fehlten sie nach Anwendung der Serotoninblocker öfter als bei den Kontrolltieren. Diese Wirkung kann jedoch nicht sicher als spezifischer Hemmeffekt gegenüber Serotonin gewertet werden.

So ist bekannt, daß die erwähnten Serotoninantagonisten, besonders in den von uns sicherheitshalber verwendeten hohen Dosen, zusätzliche pharmakologische Wirkungen zeigen, die unabhängig sind von ihrem Serotoninantagonismus. So wurde bei LSD 25 die intravenöse LD_{50} für die Ratte von 16,5 mg/kg (29) fast erreicht. In diesem subletalen Bereich treten eine Reihe vegetativer Symptome als Ausdruck einer wechselnden Beeinflussung sympathischer oder parasympathischer Rezeptoren bzw. von Reflexmechanismen auf (29). Der Vasomotorentonus ist bei intakter Gefäßinnervation herabgesetzt (4, 11). Im Sinne einer Verminderung des Sympathikotonus spricht möglicherweise auch die nach LSD 25, BOL 148 und UML 491 im Gegensatz zu anderen Mutterkornalkaloiden beobachtete Verstärkung der Noradrenalin- und Adrenalinwirkung an durchströmten Gefäßen (4, 34). Die Beeinflussung der Wirkung anderer gefäßaktiver Pharmaka durch hohe Dosen von Serotoninantagonisten ist nicht ausgeschlossen.

Man kann aus diesen noch unvollständigen pharmakologischen Befunden schließen, daß die Serotoninantagonisten in diesem Dosenbereich die Ansprechbarkeit der Gefäße (und ihre vegetative Innervation) verändern, unabhängig von ihrer Hemmwirkung gegenüber 5-HT.

Auch die im Vergleich zu den Kontrolltieren häufiger auftretenden verlängerten Nachblutungen, besonders nach Venenverletzungen, müssen auf unspezifische Wirkungen der Lysergsäurederivate bezogen werden. So haben D e u t s c h

und Martiny in vitro eine Gerinnungshemmung unter hohen Dosen von BOL 148 beschrieben. Ob die mit anderen, von uns nicht verwendeten Antagonisten gefundene Retraktionshemmung ein spezifischer Antiserotonineffekt ist, steht ebenfalls noch dahin (6, 12). Die Entwicklung des verschließenden Plättchen-thrombus war in unseren Versuchen nicht sicher gestört; dagegen könnte die Neigung zu Rezidivblutung auf eine ungenügende Festigkeit des Plättchenpfropfes, vielleicht im Sinne einer gestörten Retraktion, hindeuten.

Diese Deutung trifft nach den Befunden von Deutsch und Martiny offenbar auch für die Nachblutungsneigung unter Reserpin zu, wobei es sich ebenfalls um einen unspezifischen schädigenden Effekt des Reserpins auf die Thrombozyten und nicht um eine Wirkung der Serotoninentspeicherung handelt. In den von uns angewendeten, im subletalen Bereich liegenden Dosen, die bei der Ratte zu einer weitgehenden Serotoninentspeicherung der Blutplättchen erforderlich sind, entfaltet Reserpin allgemein toxische Wirkungen. Daß dabei auch die Wirkung anderer, die glatte Muskulatur erregender Substanzen gehemmt werden kann, wurde bereits von früheren Autoren betont [Übersicht bei (3)]. Die an kleinen Hautstichwunden gemessene Blutungszeit, bei der zum Unterschied von unserer Technik nur kleine Blutgefäße betroffen sind, wird durch akute (17, 32) oder chronische (20) Anwendung von Reserpin bei verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen nicht beeinflusst. Ebenso fehlt klinisch eine Korrelation zwischen dem Serotoningehalt der Plättchen bei verschiedenen Krankheiten und dem Auftreten von Blutungen bzw. dem Verhalten der Blutungszeit (16, 31). Auch diese Ergebnisse beweisen das Fehlen spezifischer Serotonineffekte bei der Blutstillung.

Wie unsere experimentellen Befunde ergeben haben, ist die Beteiligung des Serotonins an den Gefäßreaktionen, welche die Blutstillung an großen Gefäßen begleiten, zweifelhaft. Das Problem des vasokonstriktorischen Agens, das im Verlauf der Hämostase auftritt, bleibt demnach noch offen und läßt nach weiteren vasoaktiven Substanzen suchen, die mit Gerinnungsvorgängen in Beziehung stehen.

Zusammenfassung

1. Das Problem der Serotoninwirkung während der Hämostase nach Verletzung großer muskulärer Blutgefäße wurde am Rattenmesenterium vitalmikroskopisch untersucht. Im besonderen sollte geprüft werden, ob die Konstriktion des verletzten Gefäßstumpfes und der umschriebene Spasmus begleitender unverletzter Gefäße durch Verminderung oder Hemmung des Serotonins verändert werden.

2. Die Reduktion des Serotonins der Plättchen durch Reserpin beeinflusste die lokale Vasokonstriktion der Verletzungsstelle nicht. Dagegen wurden ein hämostatischer Plättchenpfropf und ein Spasmus der unverletzten Nachbargefäße öfters vermißt, was auf unspezifische toxische Wirkungen des Reserpins zurückzuführen ist.

3. Durch Injektion der Serotoninantagonisten LSD 25, BOL 148 und UML 491 wird die Serotoninwirkung in vivo aufgehoben. In diesen Fällen erwies sich die Blutstillung zum Teil als insuffizient; die vasokonstriktorischen

Phänomene fehlten häufiger als bei den Kontrollen, waren jedoch in etwa der Hälfte der Fälle trotz kompletter Serotoninblockade vorhanden. Die Diskussion dieser Befunde im Hinblick auf die Spezifität der Serotoninantagonisten läßt die Beobachtungen mit Wahrscheinlichkeit unspezifischen pharmakologischen Wirkungen der Lysergsäurederivate zuordnen.

4. An den Gefäßreaktionen, welche die Blutstillung an großen muskulären Gefäßen begleiten, ist somit das Serotonin der Plättchen nicht wesentlich beteiligt.

Summary

1. The problem of the serotonin action during haemostasis following lesion of large muscular vessels was studied in vivo on the mesenterium of rats, by means of a microscopic method. We tested in particular the effect of a decrease or an inhibition of serotonin on the constriction of injured vessels and the spasm of the intact neighbouring vessels.

2. The reduction of serotonin level in platelets by reserpin does not influence the vasoconstriction at the site of injury. On the contrary the platelet haemostatic plug and the spasm of intact neighbouring vessels are frequently absent. It has to be attributed to the toxic action of reserpin.

3. The injection of the serotonin antagonists LSD 25, BOL 148 and UML 491 eliminated in vivo the action of the serotonin. In these cases haemostasis is partially insufficient; the phenomena of vasoconstriction are lacking more often than in the controls. However they exist in about half of the cases in spite of a total inhibition of serotonin. The study of these results from the point of view of the specificity of antagonists of serotonin makes us attribute these observations to a probably non specific pharmacological action of the derivatives of the lysergic acid.

4. The serotonin of platelets does not play an essential role during the reaction of the vessels which accompany haemostasis in large muscular vessels.

Résumé

1. Le problème de l'action de la sérotonine pendant l'hémostase et après lésion de gros vaisseaux musculaires a été étudiée sur le mésenterium du rat au moyen d'une méthode microscopique sur l'animal vivant. On a testé en particulier l'effet d'une diminution ou d'une inhibition de la sérotonine sur la constriction du vaisseau blessé et sur le spasme des vaisseaux voisins intacts.

2. La réduction du taux de sérotonine des plaquettes par réserpine n'influence pas la vasoconstriction au niveau de la blessure. Par contre le clou hémostatique plaquettaire et le spasme des vaisseaux voisins intacts sont souvent absents, ce qui doit être attribué à l'action toxique de la réserpine.

3. L'injection des antagonistes de la sérotonine LSD 25, BOL 148 et UML 491 élimine in vivo l'action de cette dernière. Dans ces cas l'hémostase est partiellement insuffisante, les phénomènes de vasoconstriction manquent plus souvent que chez le contrôle, ils existent pourtant dans environ la moitié des cas malgré une inhibition totale de la sérotonine. L'étude de ces résultats du point de vue de la spécificité des antagonistes de la sérotonine nous fait attribuer ces observations à une action pharmacologique vraisemblablement non-spécifique des dérivés de l'acide lysergique.

4. La sérotonine des plaquettes ne joue pas de rôle essentiel lors des réactions des vaisseaux qui accompagnent l'hémostase dans les gros vaisseaux musculaires.

Literatur

- (1) Apitz, K.: Die intravitale Blutgerinnung. 2. Die natürliche Blutstillung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 62: 617 (1942).
- (2) Apitz, K.: Die Bedeutung der Gerinnung und Thrombose für die Blutstillung. *Virchows Arch. path. Anat.* 308: 540 (1942).
- (3) Bein, H. J.: The pharmacology of Rauwolfia. *Pharmacol. Rev.* 8: 435 (1956).
- (4) Cerletti, A.: Lysergic acid diethylamide (LSD) and related compounds. IInd Confer. on neuropharmacology. J. Macy jr. Found. New York 1956.
- (5) Cerletti, A.: Biochemie, Physiologie und Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, Enteramin). *Helv. med. Acta* 25: 330 (1958).
- (6) Deutsch, E., and K. Martiny: The influence of Serotonin on clot retraction and the thrombelastogramm. *Thromb. Diath. haem.* 2: 111 (1958).
- (7) Doepfner, W., and A. Cerletti: Comparison of lysergic acid derivatives and antihistamines as inhibitors of the edema provoked in the rat's paw by serotonin. *Int. Arch. Allergy* 12: 89 (1958).
- (8) Erspamer, V.: Release of 5-hydroxytryptamine by reserpine. *Lancet* I: 511 (1956).
- (9) Erspamer, V.: Observations on the 5-hydroxytryptamine (enteramine) release caused by reserpine in the rat. *Experientia* 12: 63 (1956).
- (10) Erspamer, V.: Klinische Aspekte des extrazerebralen 5-Hydroxytryptamins. *Arzneimittel-Forsch.* 8: 571 (1958).
- (11) Fanchamps, A., W. Doepfner, H. Weidmann und A. Cerletti: Pharmakologische Charakterisierung von Deseril®, einem Serotonin-Antagonisten. *Schweiz. med. Wschr.* 90: 1040 (1960).
- (12) Gross, R., und E. Staufenberg: Über den Einfluß von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), 5-Hydroxytryptophan und von Serotonin-Antagonisten auf die Retraktion von Blutgerinnseln. *Thromb. Diath. haem.* 2: 125 (1958).
- (13) Haddy, F. J., P. Gordon and D. A. Emanuel: The influence of tone upon responses of small and large vessels to serotonin. *Circ. Res.* 7: 123 (1959).
- (14) Haddy, F. J.: Serotonin and the vascular system. *Angiology* 11: 21 (1960).
- (15) Hardisty, R. M., and R. S. Stacey: 5-Hydroxytryptamin in normal human platelets. *J. Physiol. (Lond.)* 130: 711 (1955).
- (16) Hardisty, R. M., and R. S. Stacey: Platelet 5-hydroxytryptamin (HT) in disorders of blood. *Brit. J. Haemat.* 3: 292 (1957).
- (17) Haverback, B. J., T. F. Dutcher, P. A. Shore, E. G. Tomich, L. L. Terry and B. B. Brodie: Serotonin changes in platelets and brain induced by small daily doses of reserpine. Lack of effect of depletion of platelet serotonin on hemostatic mechanisms. *New Engl. J. Med.* 256: 343 (1957).

- (18) Hayem, G.: L'hémoblaste. C. R. Acad. Sci. (Paris) 95: 18 (1882).
- (19) Hugues, J.: Contributions à l'étude des facteurs vasculaires et sanguins dans l'hémostase spontanée. Arch. int. Physiol. 61: 565 (1953).
- (20) Hutchison, H. E., J. M. Stark and J. A. Chapman: Platelet serotonin and normal haemostasis. J. clin. Path. 12: 265 (1959).
- (21) Lewis, G. P.: 5-hydroxytryptamine. Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles 1958.
- (22) Page, I. H.: Serotonin (5-hydroxytryptamine); the last four years. Physiol. Rev. 38: 277 (1958).
- (23) Page, I. H., and J. W. McCubbin: Modification of vascular response to serotonin by drugs. Amer. J. Physiol. 174: 436 (1953).
- (24) Reid, G.: A preliminary note on the relationship of the blood platelets to the mechanism of haemostasis. Med. J. Australia 2: 244 (1943).
- (25) Roddie, I. C., J. T. Shepherd and R. F. Whelan: The action of 5-hydroxytryptamine on the blood vessels of the human hand and forearm. Brit. J. Pharmacol. 10: 445 (1955).
- (26) Roskam, J.: L'hémostase spontanée. Physiologie, Pharmacodynamie, Clinique. Masson et Cie., Paris 1951.
- (27) Roskam, J.: Hémostase spontanée, plaquettes sanguines et parois vasculaires. Ier Sympos. Fondat. V. Baldacci. Omnia med. Pisa 1955.
- (28) Roskam, J., J. Hugues, Y. Bounameaux and J. Salmon: The part played by platelets in the formation of an efficient hemostatic plug. Thromb. Diath. haem. 3: 510 (1959).
- (29) Rothlin, E., and A. Cerletti: Pharmacology of LSD 25. In: Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry. Grune and Stratton, New York, London 1956.
- (30) Schmid, E., I. Seng, N. Henning und K. Heinkel: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. Ergebnisse biologischer Blutanalysen sowie klinischer und biptisch-morphologischer Vergleichsuntersuchungen. Gastroenterologia (Basel) 93: 235 (1960).
- (31) Schmid, E., J. Stern, S. Witte, K. Th. Schricker und N. Henning: Untersuchungen über die Thrombozytenpathologie mit Hilfe der Serotoninbestimmung. Folia haemat. N. F. 4: 425 (1960).
- (32) Shore, P. A., A. Pletscher, E. G. Tomich, R. Kuntzmann and B. B. Brodie: Release of blood platelet serotonin by reserpine and lack of effect on bleeding time. J. Pharm. exp. Ther. 117: 232 (1956).
- (33) Sjoerdsma, A.: Serotonin. New Engl. J. Med. 261: 231 (1959).
- (34) Trapold, J. H., R. Mulford and D. Grohman: Pharmacological and cardiovascular effects of 1-methyl-lysergic acid butanolamide bimaleinate: a potent antiserotonin compound. Fed. Proc. 19: 87 (1960).
- (35) Witte, S.: Die biologische Bedeutung der Blutgerinnung beim Menschen. Med. Grundlagenforschung. Bd. 3. Thieme, Stuttgart 1960.
- (36) Witte, S., und K. Th. Schricker: Das Verhalten der Blutgefäße bei der experimentellen Hämostase. Z. ges. exp. Med. 133: 361 (1960).
- (37) Zucker, H. D.: Platelet thrombosis in human hemostasis. A histological study of skin wounds in normal and purpuric individuals. Blood 4: 63 (1949).
- (38) Zucker, M. B.: Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized, and hypoprothrombinemic rats. Amer. J. Physiol. 148: 275 (1947).
- (39) Zucker, M. B.: Serotonin (5-hydroxytryptamine): hematologic aspects. In: Progr. Hematol. 2: 206. Grune and Stratton, New York, London 1959.
- (40) Zweifach, B. W.: Methods in medical research. Vol. I, Year Book Publ., Chicago 1948.